

Heidenhain Pouch에서 Pepsin 분비에 대한 Secretin의 효과

국민건강보험공단 일산병원 외과, ¹연세대학교 의과대학 외과학교실

이 상 훈 · 김 충 배¹

The Effect of Secretin on Pepsin Secretion in Heidenhain Pouch

Sang Hoon Lee, M.D. and Chung Bae Kim, M.D.¹

Purpose: This research was done to confirm the effect of secretin on pepsin secretion and to study whether or not feeding can depress the secretin-stimulated pepsin secretion (SSPS) with its related factors.

Methods: Heidenhain (HP) and Pavlov pouches (PP) were made in 6 dogs and cannulae were then inserted into the pouches. The fluids were collected through the cannula every 10 minutes for 3 hours in various conditions, including resting, feeding, secretin perfusion, acidification of the stomach and, gastric distension. A modified Anson's hemoglobin method was used to check the amount of pepsin.

Results: When secretin was perfused in the HP, there was no increase of pepsin secretion at 0.1 and 0.2 CU/kg/hr, but the pepsin secretion increased at 0.4 and 1.0 CU/kg/hr. Compared to the control, ANOVA showed significant differences for secretin 0.4 CU/kg/hr ($P < 0.01$) and for secretin 1.0 CU/kg/hr ($P < 0.001$). When milk was administered through the gastric cannula after secretin stimulation, pepsin production increased in the PP, but pepsin secretion in the HP dropped close to the basal level after administering milk. This depression was not related to acidity of the milk. ANOVA showed significant differences for secretin with milk vs milk alone ($P < 0.0005$) and vs secretin alone ($P < 0.0025$). The inhibition of SSPS was not observed with any gastric distension or acid perfusion.

Conclusion: In the HP, secretin increased the pepsin secretion and the vagus nerve has an inhibitory effect on pepsin secretion under secretin stimulation. Milk feeding depressed the SSPS, and that depression was not related to pH of the food and gastric distension. Further study is needed in order to clarify the mechanism of depression. (J Korean Surg Soc 2006;70:161-169)

Key Words: Heidenhain pouch, Secretin, Pepsin, Milk
중심 단어: 하이덴하인 주머니, 세크레틴, 펩신, 우유

Department of Surgery, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, ¹Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

Pepsin은 강한 산성에서 활성화되는 단백질분해효소로 이의 분비와 합성에 대해 아직 완전히 밝혀져 있지 않다. Pepsin은 미주신경 자극이나 위 팽창에 의해 분비되며, 이에는 secretin, gastrin, 산, 자율신경계가 관여한다. Pratt는 십이지장 점막으로부터 추출한 secretin을 마취된 고양이에게 정맥 주사로 pepsin 분비의 증가를 관찰하였으며, 그 이후 많은 연구에서 순수 분리된 secretin 역시 위산분비의 감소 및 pepsin 분비의 증가를 보고하였다.(1-4) 그러나 secretin에 대한 pepsin의 반응은 일정하지가 않고, 실험동물의 종류에 따라 많은 차이가 있음이 보고되었다. Pepsin에 대한 secretin의 효과가 secretin 자체보다는 crude secretin에 함유된 다른 효소 또는 산에 의한 가능성을 제시하였다.(5-8) Tazi-Saad는 쥐를 사용한 실험에서 secretin은 강력한 pepsin 분비 억제제로 보고하였다.(9) Takahashi는 종에 따라 Pepsinogen A와 pepsinogen C의 구성이 다르며, 이 둘은 서로 다른 경로를 통해 조절될 수 있음을 시사하였다.(10) 이에 저자는 위에서 직접 pepsin을 모으기 힘든 관계로 개의 Heidenhain pouch (HP)와 Pavlov pouch (PP)를 이용하여, 각기 다른 농도에서 secretin이 pepsin secretion에 어떤 영향을 미치는지 연구를 시작하였다. 실험 중 HP실험군에서 secretin에 의해 분비 촉진된 pepsin이 음식 투여에 의해 억제됨을 관찰하였다. 1957년 Schofield에 의해 HP에서 PP와는 달리 음식투여 시 pepsin 분비의 감소를 관찰한 이래,(11) pepsin 기초분비에 대한 음식의 효과를 연구한 논문은 있으나, secretin 투여 후 증가된 pepsin 분비에 대한 음식의 효과는 연구된 바가 없다. Secretin이나 음식 투여는 위에 pepsin 분비를 촉진하는 것으로 생각되며, 그 외 pepsin 분비에 영향을 미치는 요인

책임저자 : 김충배, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-228-2100, Fax: 02-313-8289
E-mail: cbkim@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2005년 8월 29일, 게재승인일 : 2006년 2월 9일

으로 십이지장의 산성화와 위 팽만을 들 수 있다.(6,12,13) 이에 저자는 개의 HP와 PP를 이용하여, pepsin에 대한 secretin의 효과를 재확인함과 동시에 HP에서 secretin 투여 중 음식의 효과와 이에 미치는 물리적인 인자를 찾기 위해 본 연구를 시작하였다.

방 법

1) 실험동물

HP와 PP는 14~28 kg의 12마리의 잡종개를 이용하여 각각 6마리씩 만들었다. 마취는 atropine으로 전 처치한 후, thiopental로 유도하였으며, 기관지 삽관 후 halothane으로 마취를 유지하였다. HP (Heidenhain, 1879)는 위의 대곡으로부터 일정 부분의 위를 GIA 60 (Auto Suture, USA)를 이용하여 절단한 후 준비된 금속관(외과 김충배 교수 제공)을 삽입하였다. PP는 위를 일부 절개하여 연 후 안쪽 점막층을 3-0 Prolene (Ethicon, USA)으로 continuous running stitch로 꿰매어 분리한 후 금속관을 삽입하였다. 그리고 모든 실험 동물에서 pouch를 만든 후 남은 위에도 역시 금속관을 삽입하였다(Fig. 1). 금속관을 pouch에 삽입한 후 위액채취를 위해 복

벽으로 뽑아 고정하였다. 실험 시행 전 최소 3주간의 회복 기간을 두었으며, 최소 1주간의 우유에 대한 적응기간을 두었다. HP에는 소곡으로부터 들어오는 부교감신경을 차단하는 반면, 비장쪽을 통해 들어오는 교감신경과 혈류는 유지하였다. 이러한 HP는 미주신경의 자극에는 반응하지 않으나 검사하고자 하는 secretin과 같은 혈류를 통한 물질에는 반응하며, 또한 pouch는 음식, 침, 십이지장으로부터 역류된 물질에 의해 영향을 받지 않는다.

2) 위액 채취

실험동물은 실험 전 최소 18시간 이상 금식시켰으며, 실험 동안은 Pavlov stand를 이용하여 자세를 유지시켰다. 실험시 위와 pouch의 관을 열어 충분히 배액시킨 후, 각각의 금속관에 플라스틱관을 연결하여 위액을 모았다. 30 ml의 준비된 용액을 pouch에 넣어 배출시킨 후 다시 30 ml의 용액을 추가로 넣어 다시 배출시켜 하나의 표본으로 하였으며, 이 과정은 실험기간 동안 10분마다 반복하였다. 이 때 사용된 용액은 pepsinogen의 변성을 방지하기 위해 HCl로 PH 4.0까지 산성화시킨 생리식염수(0.9% NaCl with 8 mEq KCl/liter)를 사용하였다. 실험기간 동안 체액 보충을 위하여

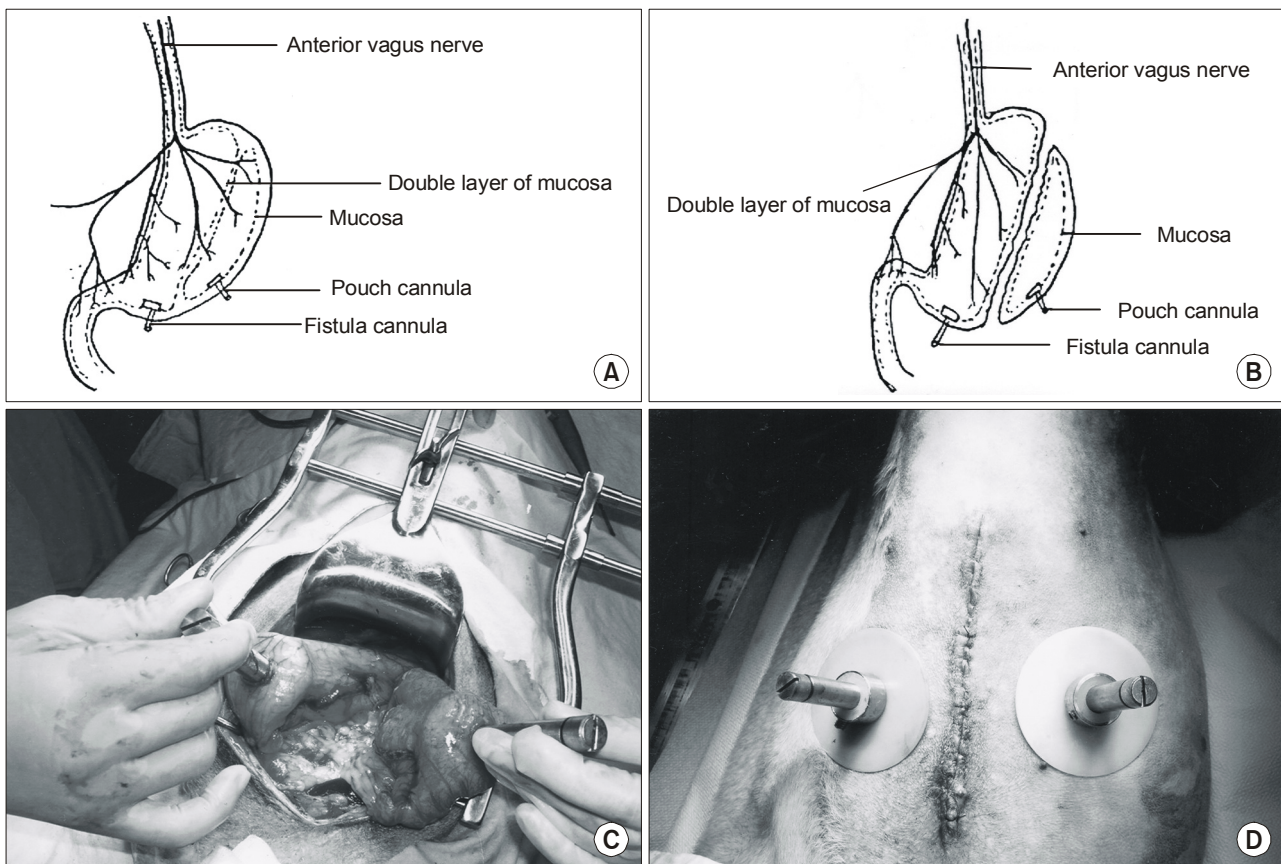


Fig. 1. (A) Innervated Pavlov pouch. (B) Vagally denervated Heidenhain pouch. (C) This shows Heidenhain pouch during operation. (D) This shows cannula position at the end of operation.

생리식염수를 분당 2 ml의 속도로 정맥투여하였다. 모든 동물은 대형 동물실험실에서 동일 조건하에 사육되었다. 같은 동물에서 실험 반복 시 최소 일주일 간격을 두어 시행하였으며, 실험은 대형동물 실험실에서 동일 조건하에 시행되었다.

3) Pepsin 측정

Pepsin의 양은 hemoglobin 기질을 이용한 Anson의 방법을 변형하여 측정하였다. 위액 2 ml를 3 ml의 3.3% denatured hemoglobin 기질에 혼합하여 36°C에서 10분간 반응시킨 후, 다시 10 ml의 0.3 M trichloroacetic acid를 추가하여 반응을 정지시켰다. 각 표본은 Vortex mixer를 이용하여 혼합한 후 20 내지 30분간 침전시킨 후 여과시켰다. 여과된 표본 중 5 ml를 증류수로 5배 희석한 후, 분광광도계(Beckman D650, USA)를 이용하여 280 nm에서 투과율을 측정하여 tyrosine의 양을 측정하였다.

4) 위액분비 측정

(1) 기초분비 및 Secretin 투여에 따른 효과: 대조군의 설정 및 금식 시에도 pouch에서 기본적인 pepsin 분비가 있는지를 확인하기 위해 실험동물로부터 3시간 동안 10분 간격으로 표본을 모아 pepsin의 양을 측정하였다. Pepsin 분비에 변화를 주는 실험은 위에서 분비되는 액의 양이 최고조에 이른 후 30 내지 40분 후에 시작하였으며, 실험마다 그날의 실험을 진행하기 위해 최소 1시간 이상의 조정시간이 필요하였다. Secretin에 대한 pepsin 분비변화를 관찰하기 위해 secretin을 0.1, 0.2, 0.4 그리고 1 CU/kg/hr로 용량을 늘리면서 투여하였으며, 투여방법은 autoanalyzer roller pump (Technicon Corp, USA)를 이용하여 정맥을 통해 지속적으로 일정하게 투여하였다.

(2) 음식 투여에 따른 효과: 음식은 무지방분유를 10% 용액의 형태로 위내로 개의 크기에 따라 300 내지 500 ml 투여하여 음식에 의한 효과를 관찰하였다. 투여된 우유는 실험기간 계속 유지하였다. 우유 단독 효과를 확인하기 위해서는 위루를 통한 위액의 분비가 정점에 도달한 후 30분 뒤에 우유를 투여한 후 90분간 지속하였다. 다른 물질에 의한 반응을 함께 관찰할 경우, 자극제를 투여한 후 1시간 뒤에 우유를 투여하였으며, 이 이후 1시간 이상 추가로 실험을 진행하였다. 전 실험 기간 동안 10분 간격으로 표본을 채취하였다. 또 다른 실험에서 산도에 따른 영향을 보기 위해 분유를 물, pH 2의 산성, pH 8의 알칼리 용액에 각각 용해시켜 동일한 방법으로 실험 후 상호 비교하였다.

(3) 위의 산성화에 따른 효과: pH 1.0 또는 pH 2.0의 HCl 용액을 위에 연결된 금속관을 통해 위에 2 ml/min 속도로 점적 투여하여 그 반응을 보았다. 위에 연결된 금속관을 열어 위액을 충분히 배출시킨 후, 위액 분비가 최고조에 다다른 후 30분 뒤에 위에 연결된 금속관을 통해 2 ml/min 속

도로 준비된 용액을 투여하였다. Secretin을 함께 투여한 실험군의 경우 위액 분비가 최고조에 이른 후 30분 뒤에 1 CU/kg/hr로 투여 시작하였으며, 다시 1시간 뒤 준비된 산성 용액을 동일한 방법으로 투여한 후 약 1시간 동안 실험을 진행하였다.

(4) 위 팽창에 따른 효과: 위 팽창에 따른 pepsin 분비의 변화를 보기 위해 끝에 풍선이 달린 플라스틱 관을 위에 연결된 금속관을 통해 삽입한 후 큰 개는 약 300 ml, 작은 개는 약 250 ml의 따뜻한 물로 풍선을 채웠다. 실험하는 동안 위에 연결된 금속관은 열어 놓아 위액은 자연 배출되도록 하였다. 위 팽창 단독의 효과를 보기 위해 위액 분비가 정점에 이른 후 30분 뒤에 풍선을 채워 90분간 실험을 진행하였다. Secretin을 함께 투여한 군의 경우, 위액 분비가 정점에 도달한 후 30분 뒤에 secretin을 1 CU/kg/hr로 투여 시작하였으며, 다시 1시간 뒤에 풍선을 팽창시켰다. 이 이후 약 1시간 실험을 진행하였다.

5) 통계

Secretin 투여에 따른 pepsin 분비의 증가가 통계적 의미가 있는지를 보기 위해 회귀분석을 시행하였다. 실험을 1시간 간격으로 셋으로 나누어 첫 한 시간은 기초자료 기간으로, 두 번째 한 시간은 약이 투여된 기간이며, 세 번째 한 시간은 반응이 지속된 기간이다. 아무 자극을 주지 않은 대조군의 경우 세 시간을 한 기간으로 보았다. 그 결과는 B1(선의 기울기)로 표현하였다. 모든 실험에서 ANOVA를 시행하여, 실험 결과를 상호 비교하였다. 실험기간을 30분 간격 5 부분으로 나누었다. 첫 30분은 첫 번째 자극제 투여 전 30분으로 하였으며, 이후 30분 간격으로 나누었다. 실험값의 상호 비교를 위해 주로 첫 번째, 세 번째 그리고 다섯 번째의 실험값을 주로 사용하였다. 자극제를 투여하지 않은 군을 대조군으로 하여, 자극제를 투여한 군과 상호 비교하여 F 값(검정통계량)을 계산하였다. F값에 의해 의미가 있는 것으로 확인된 경우, 다중비교를 위한 T-test를 사용하여 상호 통계적으로 의미 있는 차이가 있는지를 확인하였다.

결 과

1) Pepsin의 기초분비

HP 실험군에서 검사 첫 1시간 동안은 pepsin 분비의 감소가 있었으나, 다음 2시간 동안은 비교적 변함이 없었다. 검사 동물 간에 차이는 다소 있었으나, 전체적으로 보았을 때 일정한 분비를 보였다. 회귀분석상 검사 3시간 동안 pepsin 분비의 차이는 통계적 의미가 없음을 보였다. PP 실험군의 경우 pepsin 분비가 periodic secretory activity를 보였으며, 첫 1시간 동안 증가하다가 다음 2시간 동안은 감소하는 양상을 보였다(Fig. 2). 회귀분석상 역시 실험시간 동안 pepsin 분비의 차이는 통계적 유의성은 없었다. HP 실험군에서

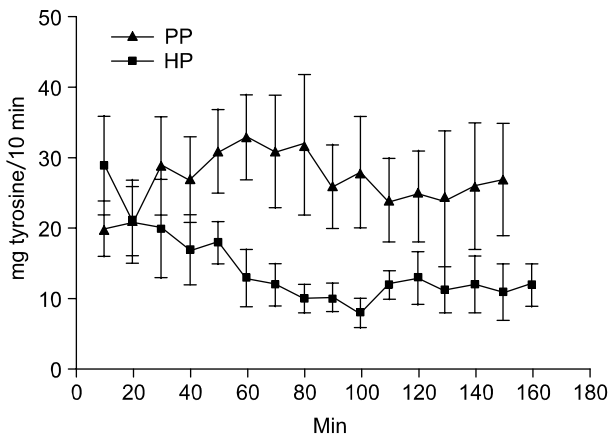


Fig. 2. Comparison of basal pepsin secretion from innervated Pavlov and denervated Heidenhain pouches. Points with bars indicate means \pm S.E. Experimental animal number is 6 in each.

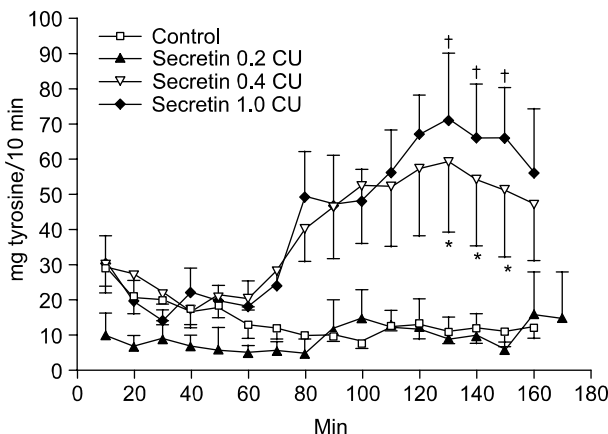


Fig. 3. Effect of dose-response of secretin on pepsin secretion in Heidenhain pouch. Infusion of secretin started after period 4. Two doses of 0.4 and 1.0 CU/kg/hr were significantly different from control (* P <0.01, † P <0.001). Points with bars indicate mean \pm S.E. Experimental animal number is 6 in each.

pepsin 분비의 전체 평균값은 14 mg tyrosine/10 min이었으며, PP 실험군은 28 mg tyrosine/10 min이었다. Pepsin의 기초 분비를 이후 모든 실험 비교시 대조군으로 하였다.

2) Secretin 투여에 따른 pepsin 분비 변화

(1) Heidenhain pouch (Fig. 3): Secretin 0.1과 0.2 CU/kg/hr로 투여하였으나, 대조군에 비해 별 변화가 없었다. 0.4와 1.0 CU/kg/hr로 투여하였을 때, pepsin 분비의 현저한 증가가 있었다. 0.4와 1.0 CU/kg/hr 투여 시 pepsin 증가는 투여 시작 후 10 내지 20분 후부터 증가하기 시작하였으며, 1시간 30분간 지속적인 증가를 보이다가 마지막 20~30분간 약간

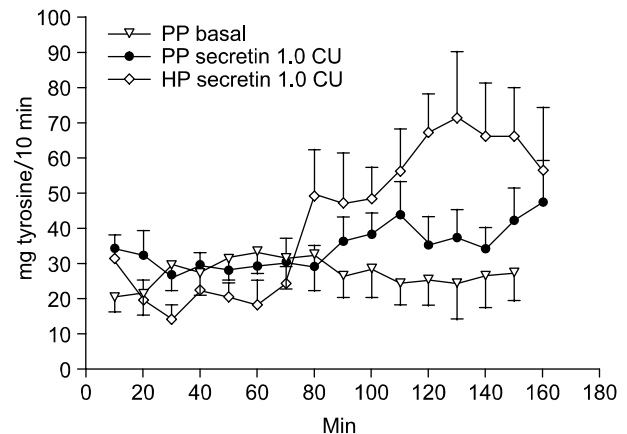


Fig. 4. Pepsin response to secretin in Pavlov pouch. When secretin 1.0 CU/kg/hr was infused, the increase of pepsin in Pavlov pouch was not significantly different from control over the time period. The increase of pepsin secretion on Pavlov pouch was less than that in Heidenhain pouch under infusion of secretin 1.0 CU/kg/hr. Points with bars indicate means \pm S.E. Experimental animal number is 6 in each.

감소하는 양상을 보였다. 1.0 CU/kg/hr로 투여 시 가장 높은 증가를 보였으며, 다음 모든 실험에서 이 농도의 secretin을 사용하였다. 회귀분석상 모든 실험에서 기초자료로 사용된 첫 1시간 동안의 회귀선(regression line)은 zero로부터 통계적 유의한 차이는 없었다. secretin 1.0 CU/kg/hr 투여된 후 pepsin 분비가 현격히 증가할 때, $B1=6.58$ (P <0.005)로 의미 있는 차이가 있었으며, 마지막 1시간 동안은 분비 증가 속도가 떨어져 회귀선은 zero와 유의한 차이를 보이지 않았다. 여러 가지 농도의 secretin에 따른 pepsin 분비를 대조군과 비교하였을 때, ANOVA 검사상 secretin 0.4 CU/kg/hr 실험군의 경우 $F=5.67$ (P <0.01), secretin 1.0 CU/kg/hr 실험군의 경우 $F=15.92$ (P <0.001)로 의미 있는 차이를 보였으며, secretin 0.4 CU/kg/hr 실험군과 secretin 1.0 CU/kg/hr 실험군의 비교시 pepsin 분비량의 의미 있는 차이는 없었다.

(2) Pavlov pouch와 Heidenhain pouch의 비교(Fig. 4): PP에서의 실험 시 HP 실험군과 같은 방법으로 secretin 1.0 CU/kg/hr의 용량을 사용하였다. Secretin 투여 후 pepsin의 증가가 시작되는 시점이 HP 실험군의 경우 10~20분 후인 반면, PP 실험군의 경우 30~40분 후로 더 늦게 pepsin 분비의 증가가 시작되었다. PP 실험군에서 secretin 투여 후 pepsin의 증가가 있었으나, 대조군에 비해 통계학적 의미는 없었다. 또한 증가된 정도도 HP 실험군의 경우 14에서 49 mg tyrosine/10 min로 현격한 증가가 있는 반면, PP 실험군에서는 28에서 36 mg tyrosine/10 min로 증가 정도가 적었다.

3) 우유 투여에 따른 pepsin 분비의 변화

(1) Heidenhain pouch (Fig. 5): 개의 크기에 따라 300~

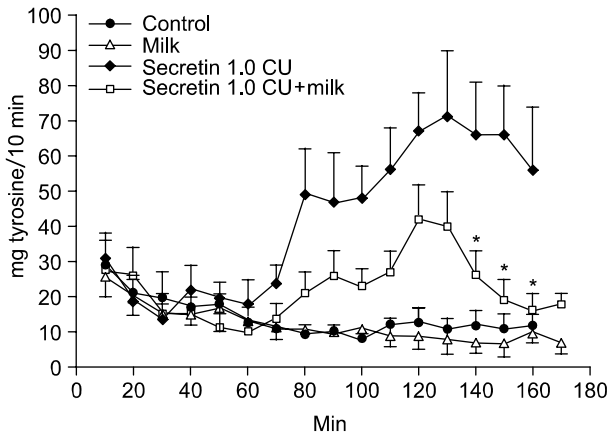


Fig. 5. Effect of milk feeding in the main stomach (alone and during secretin stimulation) on pepsin secretion in Heidenhain pouch. Milk feeding alone was not significantly different from control. When milk was given after secretin stimulation, pepsin secretion was markedly depressed. Secretin with milk feeding was significantly different from secretin alone (* $P < 0.0025$) and milk alone (* $P < 0.001$). Points with bars indicate means \pm S.E. Experimental animal number is 6 in each.

500 ml의 무지방 우유를 위에 연결된 금속관을 통해 잔존 위에 투여하여 pepsin 분비의 변화를 관찰하였다. 우유만 투여한 군은 대조군에 비해 별다른 변화를 보이지 않았다. Secretin과 우유를 투여한 군의 경우 secretin 투여 시 pepsin의 현격한 증가가 있었으나, secretin 투여 1시간 뒤 우유를 주었을 때 pepsin 분비가 대조군의 값까지 현격한 감소를 관찰할 수 있었다.

ANOVA 검사상 secretin과 우유를 같이 투여한 실험군을 대조군과 비교했을 때 $F=8.36$ ($P < 0.001$), 우유만 투여한 실험군과 비교했을 때 $F=10.71$ ($P < 0.001$), secretin만 투여한 실험군과 비교했을 때 $F=7.68$ ($P < 0.0025$)로 의미 있는 차이를 보였다.

(2) Pavlov pouch (Fig. 6): HP 실험군과 동일한 방법으로 실험을 진행하였다. 우유 단독으로 투여하였을 때, 첫 표본에서는 약간의 pepsin 분비의 증가가 있었으나 곧 기초분비까지 감소하였다. Secretin과 우유를 투여한 실험군의 경우, secretin 투여 후 우유를 주었을 때 pepsin 분비가 증가되었다. 이 때의 pepsin 분비 증가는 대조군뿐만 아니라 secretin 단독 투여한 실험군보다 높았다. 그러나 ANOVA 검사상 통계적으로 유의수준 5%에서는 의미가 없었으나, 유의수준 10%에서는 의미가 있었다. Secretin과 우유를 투여한 HP 실험군과 PP실험군 비교 시 교감 신경은 있으나 미주신경이 없는 HP 실험군에서는 우유투여 후 pepsin 분비의 현격한 감소가 있었으나, 정상적인 신경분포를 지닌 PP 실험군에서는 오히려 pepsin 분비의 증가를 보였다.

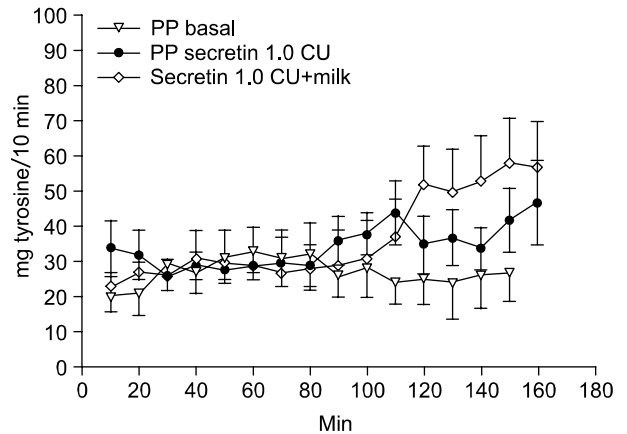


Fig. 6. Effect of milk feeding on pepsin secretion in Pavlov pouch. When milk was given after secretin stimulation in Pavlov pouch, pepsin secretion was greater than that of secretin alone. But difference between them was not significant. Points with bars indicate means \pm S.E. Experimental animal number is 6 in each.

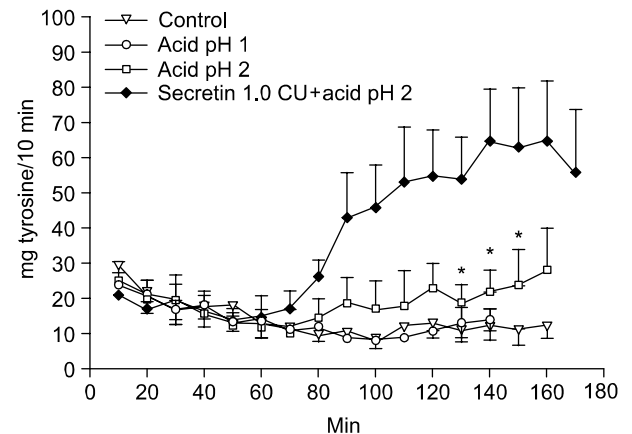


Fig. 7. Effect of acid instillation alone and secretin (1.0 CU/kg/hr) with acid on pepsin secretion in Heidenhain pouch. Acid pH 2 conducted increase of pepsin secretion. It was significantly different from control (* $P < 0.0025$). Secretin with acid pH 2 was not different from secretin alone. Points with bars indicate means \pm S.E. Experimental animal number is 6 in each.

4) Heidenhain pouch에서 pH 변화에 따른 pepsin 분비 효과

HP 실험군에서 우유투여에 따른 pepsin 분비 감소가 위내의 산성화와 관련이 있는지를 확인하기 위해 산성용액, 산성 우유와 알칼리성 우유를 위에 연결된 금속관에 투여하여 그 변화를 관찰하였다.

pH 1.0 HCl 용액을 투여한 실험군의 경우 대조군에 비해 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다. pH 2.0 용액을 투여

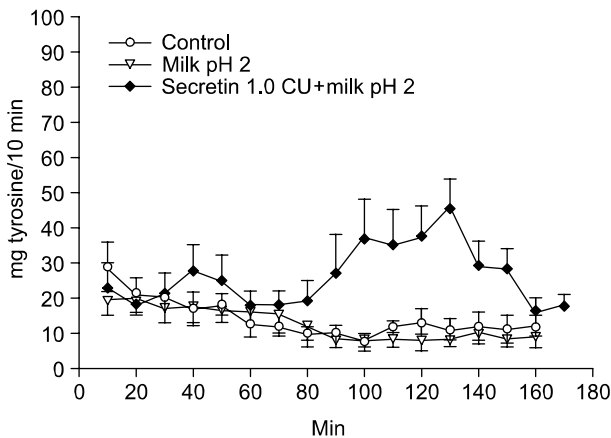


Fig. 8. Effect of acidified milk (pH 2) on pepsin secretion (alone and during secretin stimulation) in Heidenhain pouch. Acidified milk alone was not different from control. Secretin with acidified milk induced depression of pepsin secretion which happened in secretin with milk pH 7. Points with bars indicate means \pm S.E. Experimental animal number is 6 in each.

한 실험군의 경우, 투여 1시간 후 pepsin 분비가 약간 증가한 후 지속되었다. 대조군과 비교 시 $F=6.93$, $P<0.0025$ 그리고 pH 1.0 용액을 투여한 실험군과 비교시 $F=4.28$, $P<0.025$ 로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. Secretin 투여 후 산을 투여한 실험군의 경우 secretin을 단독으로 투여한 실험군과 유사한 양상을 띠었으며, ANOVA 검사상 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 7).

HCl로 pH 2.0까지 산성화된 우유를 단독 투여한 실험군의 경우, 대조군과 비교 시 통계적인 유의성이 없었다. Secretin 및 산성화된 우유를 투여한 실험군에서 역시 secretin 및 물로 희석된 우유를 투여한 실험군에서 확인되었던 pepsin 분비의 급격한 감소를 관찰할 수 있었다(Fig. 8). 0.9 M NaHCO_3 로 pH 8.0으로 조절된 알칼리성 우유를 단독 투여한 실험군의 경우 대조군과 비교 시 유의한 차이가 없었으며, secretin 투여 후 알칼리성 우유 투여한 실험군에서 역시 pepsin 분비의 급격한 감소를 관찰할 수 있었다(Fig. 9). 우유의 산도가 secretin 투여 후 우유 투여 시 나타나는 pepsin 분비의 감소에는 영향을 미치지 않았다.

5) 위 팽창의 효과

실험동물의 크기에 따라 250 내지 300 ml의 따뜻한 물을 삽입된 풍선에 넣어 위를 팽창시켰을 때, HP에서의 pepsin 분비는 대조군에 비해 차이가 없었다. Secretin 투여 후 삽입된 풍선을 팽창시켰을 때, 우유 투여 시 관찰했던 것과 같은 pepsin 분비의 감소는 볼 수 없었다(Fig. 10). 이 실험에서 실험값의 표준편차가 많아, secretin 투여 후 pepsin 분비의 증가를 통계적으로 의미 있게 보여주지는 못했다.

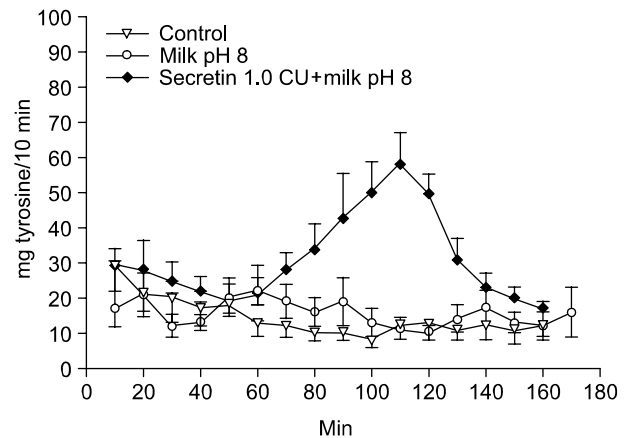


Fig. 9. Effect of basic milk (pH 8) on pepsin secretion (alone and during secretin stimulation) in Heidenhain pouch. Basic milk alone was not different from control. Secretin with basic milk induced depression of pepsin secretion which happened in secretin with milk pH 7. Points with bars indicate means \pm S.E. Experimental animal number is 6 in each.

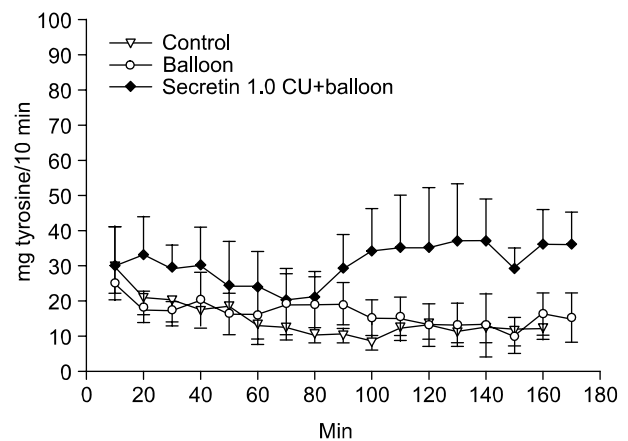


Fig. 10. Effect of distension of the main stomach by balloon on pepsin secretion (alone and during secretin stimulation) in Heidenhain pouch. When the balloon was inflated after secretin stimulation (1.0 CU/kg/hr), it did not induce depression of pepsin secretion. Points with bars indicate means \pm S.E. Experimental animal number is 6 in each.

고 찰

이 실험을 위해 위에서 직접 pepsin을 모으기 힘든 관계로 개의 Heidenhain pouch (HP)와 Pavlov pouch (PP)를 이용하였다. 위에는 미주신경과 교감신경이 풍부하게 분포하고 있기 때문에 pepsin 분비에 다양한 신경자극에 의한 효과를 고려하여야 한다. 특히 미주신경은 pepsin 분비에 가장 강력

한 자극 요인중 하나이다.(20) HP는 PP와는 달리 미주신경의 영향은 받지 않으나, 검사하고자 하는 secretin과 같은 혈류를 통한 물질에는 반응하며, 또한 pouch는 음식, 침, 십이지장으로부터 역류된 물질에 의해 영향을 받지 않는다. 이 때문에 HP를 이 실험에 선택하였다.

대조군의 설정을 위해 HP 실험군과 PP 실험군에서 금식 시 pepsin의 기초분비를 측정하였다. HP 및 PP 실험군 모두에서 자극이 없는 금식상태에서도 지속적인 pepsin 분비를 관찰할 수 있었다. 자극이 없는 상태에서도 관찰되는 pepsin의 낮지만 지속적인 분비는 이전의 많은 실험에서도 관찰되어져 왔으며, 이러한 pepsin의 분비는 일정한 간격의 주기성을 띤다.(11,14) 저자의 경우 평균값을 나타내는 실험 결과에서는 HP 실험군에서 pepsin 분비의 주기성이 불분명하였으나, 실험한 개 각각은 적지만 약 80분 내지 100분 간격의 주기성을 보였다. PP 실험군에서 pepsin의 기초분비는 HP 실험군의 기초분비에 비해 높았으며, 다른 저자에 의해서도 확인된 바가 있다.(11,15) 이는 교감신경이 pepsin 분비에 억제효과를 나타내는 것으로 사료된다. 이러한 pepsin의 기초분비의 원인에 대해서는 정확하게 밝혀져 있지 않으나, Hirschowitz 등은 이를 주세포에서 지속적으로 효소를 생산함으로 인해 생기는 일종의 "overflow"로 불렀다.(16)

Secretin은 위산의 분비를 억제시키며, 주로 췌장 분비를 촉진시키는 호르몬으로 십이지장의 음식 또는 산과 같은 물리적 자극에 의해 분비된다. 앞에서 언급하였듯이 많은 저자들이 secretin이 pepsin 분비를 촉진시키는 것으로 보고하고 있으나, 일부에서는 부정하는 이도 있다. Secretin의 pepsin에 대한 효과가 약물에 의한 효과인지, 생리적인 효과인지 논란이 있다. Secretin은 식사 후에 확인될 수 있는 혈중 농도를 보이며, 미주신경이 없는 pouch에서도 pepsin 분비를 촉진시킨다.

저자의 실험에서 secretin 투여 후 HP 실험군에서 pepsin 분비의 증가를 확인하였으며, PP 실험군에서는 증가는 있었으나 통계적 의의는 없었다. 실험 시 가장 최대 pepsin 분비 효과를 보인 secretin 1.0 CU/Kg/hr을 사용하였다. Secretin 0.4 CU/kg/hr 투여군 역시 secretin 1.0 CU/kg/hr 투여군에 비해 pepsin 분비가 약간 낮았으나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다. Secretin의 효과를 확인하는 대부분의 실험 보고서에서도 1.0 CU/Kg/hr 또는 그 이상의 농도를 실험에 적용해 왔다. 그러나 0.05 CU/Kg/hr의 용량에서도 pepsin 분비의 증가가 있음을 보고한 바도 있다.(17) 저자의 실험 결과는 secretin 0.4 CU/Kg/hr 이하의 농도에서는 pepsin 분비를 관찰할 수 없었다.

Secretin 투여 후 곧바로 pepsin 분비의 증가가 일어나기보다는 10~30분 정도 지연되어 나타났으며, 현저한 pepsin 분비의 증가를 얻은 후 안정기에 도달하였다. Dutt와 Magee는 secretin과 methacholine이 pepsin에 대해 유사한 반응을 보이며, 동일한 위치에 작용할 가능성을 제시하였다.(18) Metha-

choline에 의한 분비는 곧 정점에 도달한 후 periodic inter-digestive activity를 보이며 감소하는 양상을 보인다고 보고하였다. 이를 Magee 등은 "fade"라고 표현하였다.(19) 그러나, Hirschowitz는 주세포의 pepsin 분비는 새로 생성되는 양만큼 분비되기 때문에 감소되지 않고 장시간 지속될 수 있다고 보고한 바 있다.(20) 이번 실험에서는 secretin 자극 후 2시간 동안 표본을 채취하였으며, 그동안 기초분비 수준까지 감소하는 경향은 없었다.

Stening 등은 HP 및 gastric fistula를 가진 개와 고양이의 실험에서 secretin에 의한 pepsin의 분비는 다음과 같은 이유에서 생리적인 반응이라고 보고하였다.(21) 1) Secretin에 의해 pepsin이 분비되는 동안 췌장 분비는 최고조에 이르지 않았다. 2) HP에서 pepsin 분비는 외부 secretin 투여에 비해 위루를 막거나 십이지장으로 산을 투여했을 때 더욱 증가한다. 3) 합성 secretin도 pepsin 분비를 증가시킨다. 이번 실험에서 사용한 0.4 CU/kg/hr은 Stening이 사용한 용량보다 10배나 적은 용량으로 보다 생리적인 용량에 가깝다고 생각된다. 방사선면역측정법을 이용한 실험에서 secretin 혈중 농도는 Draviam 등은 개에서 금식 시 4.0 pg/ml부터 식사 후 12.3 pg/ml까지 증가됨을 보고하였으며, 십이지장으로 유입되는 산의 양에 따라 현저한 차이가 있음을 보고하였다.(22)

Pepsin 분비에 대한 음식섭취의 효과에 대해 Schofield는 개의 HP에서 음식섭취 후 pepsin 분비의 감소를 관찰하였으며, 이는 감소된 장운동과의 관련성을 제시한 바 있다.(11,23) Dutt와 Magee 역시 HP에서 음식섭취 시 위산은 증가되나 pepsin의 기초분비가 감소함을 관찰하였다.(18) 그러나 이번 실험에서는 HP에서 우유 투여 시 pepsin의 기초분비가 감소함을 관찰할 수 없었다. 반면 Secretin에 의해 분비 촉진된 pepsin 분비에 대한 우유의 효과를 보는 실험에서는 HP 실험군의 경우 우유에 의해 pepsin 분비가 기초 분비량까지 감소됨을 관찰할 수 있었다. HP 실험군과 달리 PP 실험군에서의 pepsin 분비는 위의 우유 투여에 의해 감소되지 않았다. 오히려 우유 투여 후 pepsin의 분비는 증가하였다. PP에서 음식섭취 후 pepsin 분비의 증가는 여러 저자들에 의해 보고된 바 있다.(11,24) 이 같은 실험 결과의 차이는 신경분포의 차이로 인한 결과라고 생각한다. HP는 교감신경의 기능은 유지하고 있으며, 교감신경은 pepsin 분비에 억제효과를 나타내는 것으로 알려져 왔다. 미주신경의 기능이 없는 HP에서 교감신경에 의한 억제효과가 더욱 명확하게 나타난 것으로 생각된다. 그 예로 화학적인 교감신경절제술은 pepsin 분비의 현저한 증가를 일으키며, 교감신경성의 약물 투여는 pepsin 분비의 현저한 감소를 유발한다.(25,26)

음식 섭취 시 음식 외에 여러 다른 요인들이 pepsin 분비에 영향을 미칠 수 있다. 음식 섭취는 위의 팽창을 유발하며, 이는 산의 분비를 유도한다. 위의 팽창은 pepsin 분비를

증가시킬 수 있으며, 십이지장으로의 산 유입은 대표적인 pepsin 분비를 자극시키는 요인으로 인식되어져 왔다.(12,13) HP 실험군에서 위의 팽만과 위의 산도와 같은 pepsin 분비에 영향을 미칠 수 있는 물리적인 인자를 실험했을 때, 풍선을 이용한 위의 팽창 또는 산의 점적투여를 통한 위 산도의 변화, 둘 다 secretin에 의한 pepsin 분비의 증가에 영향을 미치지 않았으며, 또한 우유 투여 시 보인 pepsin 분비의 감소도 없었다. 우유를 산성 또는 알칼리성으로 산도를 조절하여 투여하였을 때, 역시 우유에 의한 pepsin 분비감소에 영향을 미치지 않았다. 관찰된 결과로 보아 우유에 의한 secretin에 의해 분비된 pepsin의 감소는 음식 섭취 시에 관련된 물리적인 요인보다는 우유 그 자체에 의한 효과로 사료된다.

HP에서만 secretin에 의한 pepsin 분비의 증가가 우유에 의해 감소되는 원인에 대해 그것은 신경성 또는 체액성 일 수 있다. 앞에서 언급된 것처럼 HP와 PP의 차이는 미주신경 존재 유무이다. HP는 교감신경계의 자극을 받으며, 콜린성 섬유를 포함할 수도 있다. 또한 위에는 비콜린성, 비아드레날린성 신경이 있으며, 이들은 신경전달물질로 dopamine을 사용한다.(27) Dopamine은 HP와 PP 모두에서 음식섭취에 의한 pepsin 분비를 억제한다. somatostatin이 HP와 PP 모두에서 pepsin 분비를 억제시키며 특히 HP에서 더욱 현저한 감소가 있었음을 보고하였다.(17,28,29) Hiroaki 등은 개를 이용한 실험에서 PYY는 PP에 비해 HP에서 pepsin 및 산 분비 억제가 현저하였으며, 음식 섭취 시 HP에서 위수축력이 현저히 감소함을 보여주었다.(30) 그 외 cholecystokinin, pentagastrin 역시 secretin에 의해 증가된 pepsin 분비를 억제하는 것으로 보고한다.(18)

향후 음식 섭취 후에 pepsin 분비의 감소 원인이 motility 때문인지, 어떤 호르몬과 관련이 있는 지 추가적인 실험이 필요할 것으로 사료된다.

결 론

저자는 HP와 PP를 이용한 상기 실험에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

Secretin은 HP에서 pepsin 분비를 촉진시키며, 이때 미주신경은 pepsin 분비의 억제 작용을 한다. HP에서 secretin에 의해 증가된 pepsin 분비는 우유에 의해 억제되며, 우유에 의한 pepsin 분비의 감소는 우유의 산도나 위의 팽창과는 관련이 없다. 향후 우유 섭취 후에 pepsin 분비의 감소 원인이 위 운동 때문인지, 어떤 호르몬과 관련이 있는 지 추가적인 실험이 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Pratt CLG. Influence of secretin on gastric secretion. J Physiol 1940;98:1.
- 2) Berstad A, Peterson H. Dose-response relationship of the effect of secretin on acid and pepsin secretion in man. Scand J Gastroenterol 1970;5:647-54.
- 3) Nakajima S, Nakamura M, Magee DF. Effect of secretin on gastric acid and pepsin secretion in response to various stimuli. Am J Physiol 1969;216:87-91.
- 4) Way LW. Effect of secretin on gastric acid secretion in response to cholinergic stimuli. Gastroenterology 1970;59:510-7.
- 5) Koelz HR, Hersey SJ, Sachs G, Chew CS. Pepsinogen release from isolated glands. Am J Physiol 1982;243:G218-25.
- 6) Johnson LR. Regulation of pepsin secretin by topical acid in the stomach. Am J Physiol 1972;223:847-50.
- 7) Nasca S, Mignon M, Gramatica L, Accary JP, Bonfils S. Secretin effect on gastrin, gastric secretioin in dogs with chronic antral stimulation. Am J Physiol 1975;228:1175-81.
- 8) Sandvik AK, Kleaveland PM, Waldum HL. The effect of secretin on acid and pepsin secretin and gastrin release in the totally isolated vascularly perfused rat stomach. Regul Pept 1987;17:143-9.
- 9) Tazi-Saad K, Chariot J, Roze C. control of pepsin secretion by regulatory peptides in the rat stomach: comparison with acid secretion. Peptides 1992;13:233-9.
- 10) Takahashi K. Gene structures of pepsinogens A and C. Scand J Clin Lab Invest 1992;52(Suppl 210):97-110.
- 11) Schofield B. The pattern of pepsin secretion in innervated and in Heidenhain gastric pouches in dogs. Gastroenterology 1957;33:714-29.
- 12) Friedman MHF, Pincus JJ, Thomas JE, Rehffuss JE. Stimulation of pepsin secretion by means of acid in the intestine. Am J Physiol 1944;140:708-12.
- 13) Magee DF, Hu CY. Heidenhain pouch distension as a stimulus for acid and pepsin secretion. Ann Surg 1975;182:121-3.
- 14) Magee DF, Naruse S. Neural control of peiodic secretion of the pancreas and the stomach in fasting dogs. J Physiol 1983;330:489-96.
- 15) Magee DF. Pepsin secretion in situ: a review. Mt Sinai J Med 1988;55:265-71.
- 16) Hirschowitz BI, OLeary DK, Marks IW. Effect of atropine on synthesis and secretion of pepsinogen in the rat. Am J Physiol 1960;198:108-12.
- 17) Waldum EL, Ealde N, Burhol PG. The effect of secretin on gastric H⁺ and pepsin secretion and on urinary electrolyte excretion in man. Scand J Gastroenterol 1981;16:999-1004.
- 18) Dutt B, Magee DF. Pepsin secretion by Heidenhain pouches in dogs. Am J Physiol 1972;223:480-2.
- 19) Magee DF, Naruse S, Pap A. Comparison of the action of cholinomimetics and pentagastrin on gastric secretion in dogs. Br J Pharmacol 1985;84:347-55.
- 20) Hirschowitz BI. The control of pepsinogen secretion. Ann NY Acad Sci 1967;140:709-23.
- 21) Stening GF, Johson LR, Grossman MI. Effect of secretin on

- acid and pepsin secretion in cat and dog. *Gastroenterology* 1969;56:468-75.
- 22) Draviam EJ, Gomez G, Hashimoto T, Miyashita T, Hill FC, Uchida T, et al. Characterization of secretin release in response to food and intraduodenal administration of fat and hydrochloric acid. *Dig Dis Sci* 1991;36:513-9.
- 23) Schofield B. The inhibition of pepsin output in separated gastric pouches in dogs following feeding and its correlation with motility changes. *Gastroenterology* 1959;37:169-81.
- 24) McLeay LM, Titchen DA. Acid and pepsin secretion of separated gastric pouches during perfusion of antral pouches with cholinergic stimulating and blocking agents and lidocain. *J Physiol* 1977;264:215-27.
- 25) Grabner P, Holian O, Kalahanis NG, Torma Grabner E, Bombek CT, Nyhus LM. The effect of chemical sympathectomy on insuline-stimulated gastric secretion in dogs. *Scand J Gastroenterol* 1984;19(Suppl 89):95-8.
- 26) Hersey SJ, Miller M, May D, Norris SH. Lack of interaction between acid and pepsinogen secretion in isolated gastric glands. *Am J Physiol* 1983;245:G775-79.
- 27) Guldvog I, Linnestad P, Schrupf E, Berstad A. Dopaminergic and adrenergic influence on gastric acid and pepsin secretion stimulated by food. *Scand J Gastroenterol* 1984;19(Suppl 89):113-6.
- 28) Vatier J, Poitevin C, Accary JP, Bonfils S. Antramine (antral histamine) antagonizes somatostatin inhibition on endogenous gastrin-induced gastric secretion. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:671-6.
- 29) Guldvog I, Carlsen E, Berstad A. The influence of hormones and drugs on gastric pepsin secretion. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:27-31.
- 30) Hiroaki Z, Norihiro H, Masayuki AF, Zen I. Effect of peptide YY on gastric motor and secretory activity in vagally innervated and denervated corpus pouch dogs. *Regul Pept* 1996;61:181-8.